

ÜBER DIE BEREITSTELLUNG VON MINIATURSCHWEINEN
FÜR LÄNGERDAUERnde ENTERALE UND PARENTERALE
INFUSIONSPROGRAMME

Hanswolf Pfeuffer

1972

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. S e i t z

ÜBER DIE BEREITSTELLUNG VON MINIATURSCHWEINEN FÜR LÄNGER-
DAUERNDE ENTERALE UND PARENTERALE INFUSIONSPROGRAMME

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n zur Er-
langung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und

einer Hohen Medizinischen Fakultät der Ludwig Maxi-
milians-Universität zu München

vorgelegt von

H a n s w o l f P f e u f f e r

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. N. Z ö l l n e r

Mitberichterstatter: Dr. M. M a r s h a l l

Dekan: Professor Dr. W. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 12.Dezember 1972



An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. N. Z ö l l n e r für die Anregung zu dieser Arbeit, für die wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und für die Übernahme des Referates meinen verbindlichen Dank aussprechen.

Herrn Dr. M. M a r s h a l l danke ich für seine stetige Hilfsbereitschaft und seine fachliche Beratung in allen auftauchenden Fragen.

Herrn Privatdozent Dr. H. L y d t i n danke ich für die tatkräftige Unterstützung vor allem beim Auftreten operationstechnischer Schwierigkeiten.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

1. Allgem. Vorbemerkungen über die Versuchstiere und über ihren Verwendungszweck

1.1. Das Minipig als Versuchstier	1
1.2. Bedeutung der Operationen für den Versuchs- ablauf	6
1.3. Kurzer Bericht über das Versuchsprogramm	9
1.4. Zur Haltung der Tiere	12
1.5. Zur Auswahl der Versuchstiere	17

2. Methodik

2.1. Zur Narkose	19
2.2. Zur Operationsvorbereitung	29
2.3. Operatives Vorgehen	31
2.3.1. Implantation des Herzkatheters	33
2.3.2. Implantation des Magenschlauches	35
2.3.3. Implantation des Cavakatheters	37
2.3.4. Implantation des Pfortaderkatheters	39
2.3.5. Weiterleitung der Katheter zum Nacken	41
2.4. Angiographie der implantierten Katheter	43
2.5. Nachbehandlung der Tiere	45
2.6. Versorgung der Tiere	47

4. <u>Zusammenfassung</u>	64
Literaturverzeichnis	68
Lebenslauf	72

1. Allgem. Vorbemerkungen über die Versuchstiere und über ihren Verwendungszweck.

1. 1. Das Minipig als Versuchstier

Miniaturschweine werden in der medizinischen Forschung in zunehmendem Maße als Versuchstiere eingesetzt. (1). Die dem Menschen nächst verwandte Tierart, der Affe, wäre zweifellos das Versuchstier der Wahl für vergleichende biochemische und physiologische Studien am Menschen. Da Affen aufgrund ihres Temperaments und ihrer hohen Empfindlichkeit eine äußerst aufwendige und damit kostspielige Haltung erfordern, erwiesen sie sich als nur bedingt brauchbar für Versuchsreihen, die sich über einen längeren Zeitraum erstrecken. Sonst allgemein gebräuchliche Versuchstiere, wie Ratten, Kaninchen, Hunde oder Katzen, können wegen ihrer oft andersartigen Reaktionsweisen nicht uneingeschränkt für vergleichende Studien herangezogen werden.

Es ist schon seit langem bekannt, daß das Schwein in Bau und Stoffwechsel sehr viel Ähnlichkeit mit dem Menschen hat und deshalb für solche Aufgaben besonders geeignet ist. Das Schwein erwies sich als sehr brauchbar für Untersuchungen der Tätigkeit der Bauchspeicheldrüse und anderer Organe des Verdauungssystems (14). Sein Herz und Kreislaufsystem, seine Ernährungsweise und seine Zähne gleichen denen des Menschen (8). Vor allem dem Gefäßsystem kommt sowohl

in seinem anatomischen Gesamtaufbau als auch in seiner Feinstruktur eine überragende Bedeutung bezüglich morphologischer und biochemischer Untersuchungen zu (6,18). Auch in der Chemie der Serum- und Gewebslipide sind ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen zu erkennen (23). Das Schwein neigt wie der Mensch bei wenig Bewegung schon sehr frühzeitig zu Fettansatz und Arteriosklerose (11,20). In der Symptomatologie des voll entwickelten Krankheitsbildes bestehen weitgehende Übereinstimmungen zur humanen Arteriosklerose. Dabei auftretende Gefäßveränderungen sind denen des Menschen sehr ähnlich (3). Dasselbe gilt für den Anstieg der Neutralfett-, Phosphatid- und Cholesterinwerte (3).

Die relativ spärliche Behaarung prädestiniert das Schwein geradezu für Untersuchungen über die Wirkung radioaktiver Strahlen und vermittelt so wichtige Grundkenntnisse für die weitere Erforschung der Auswirkung solcher Strahlen auf den menschlichen Organismus (16). Auch in der Leukose- und Chromosomenforschung hat sich das Schwein bestens bewährt (17). Ernährungsphysiologische Untersuchungen erbrachten wertvolle Hinweise für die richtige Ernährung von Säuglingen und Kleinkindern (19). Eine weitere Parallele zum Menschen ist durch das Auftreten verschiedener Erkrankungen wie Magengeschwüre, Kreislaufstörungen u.ä. gegeben (13).

Diese vielseitigen Verwendungsmöglichkeiten und Paralleltäten machen deutlich, daß dem Schwein neben dem Menschenaffen eine hervorragende Bedeutung für Forschungsaufga-

ben im Dienste der Menschheit zukommt. Die Nachteile des Schweines als Versuchstier lagen vor allem in seiner Größe bzw. seinem Körpergewicht. Die anfallenden hohen Pflege- und Futterkosten schränken die Verwendung des normalen Hausschweines als Versuchstier ganz erheblich ein. Die Einzelindividuen frei lebender Rassen sind zwar im allgemeinen kleiner als domestizierte Schweine, eignen sich aber infolge ihrer Wildheit nicht zu Versuchszwecken. Durch Kreuzungen unterschiedlicher Wildschweinarten mit herkömmlichen Versuchstieren ging man daher verschiedenerorts daran, bezüglich Wirtschaftlichkeit, Körpergröße und Handhabung geeignetere Schweine für Forschungsaufgaben zu entwickeln.

Im Jahre 1949 lief am Hormel Institut der Universität von Minnesota (USA) ein Programm an mit dem Ziel, ein Schwein von kleiner Körpergröße ohne Änderung der physiologischen und anatomischen Normalitäten heranzuzüchten. Nach jahrelanger Selektionsarbeit, unter Verwendung des verschiedenartigsten Genmaterials, entstand das sogenannte "Hormel-Miniaturschwein" (4).

Angeregt durch diese Initiative begann man nun auch an anderen Instituten, vor allem in den USA, mit der erfolgreichen Aufzucht von Miniaturschweinerassen.

Nachdem in Handhabung und Haltung geeignete Miniaturschweine zur Verfügung standen, lag es nahe, aus den vorhandenen Beständen durch Rückkreuzungen und Zusatz von neuem Genmaterial, Tiere mit bestimmten Merkmalen

herauszuzüchten, die sie für einen bestimmten Aufgabenbereich noch geeigneter machen sollten.

Vom Jahre 1952 an wurden in den Hanford Laboratories (USA) Versuchsreihen durchgeführt, in deren Verlauf die Wirkung radioaktiver Strahlen auf Schweine und insbesondere deren Haut erprobt werden sollte. Um dabei auftretende Hautveränderungen möglichst frühzeitig zu erkennen, verwendete man hellhäutige Tiere vom herkömmlichen Typ. Miniaturschweine mit gleichmäßig weißer Haut standen zu dieser Zeit noch nicht zur Verfügung. Im Jahre 1958 startete man daher am selben Institut ein Zuchtprogramm, das die Entwicklung eines gänzlich weißen, gewichtsmäßig dem Standardmenschen nahekommenden Miniaturschweines beinhaltete. Nach 7-jähriger Selektion entstand eine hellhäutige Rasse mit einem durchschnittlichen Endgewicht der Einzelindividuen von etwa 70 kg. Dieser Zuchtreihe entstammten die von uns verwendeten Versuchstiere.

Des weiteren versuchte man sich an der Aufzucht eines Schweines mit noch geringerem Endgewicht und sehr spärlicher Behaarung, ohne Berücksichtigung der Hautfarbe. Diese Tiere waren zur Verwendung in medizinischen Laboratorien anstelle von Hunden gedacht. (2)

1960 beschäftigte man sich erstmals in Deutschland mit der Aufzucht von Miniaturschweinen. An der Universität Göttingen wurde ein fügsames und wirtschaftliches Miniaturschwein entwickelt. Man konzentrierte

sich dabei auf zwei Typen:

1. ein zahmes Miniaturschwein beliebiger Farbe und
2. ein weißes Miniaturschwein für dermatologische und radiologische Forschungsaufgaben.

Faktoren wie hohe Fruchtbarkeit, Resistenz gegenüber Umwelteinflüssen und geringe Neigung zu Fettansatz wurden ebenfalls berücksichtigt (7).

1. 2. Bedeutung der Operationen für den Versuchsablauf.

Im März 1968 begannen wir mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft unsere ernährungsphysiologische Arbeit am Miniaturschwein (5). Die Tiere erhielten wir vom Institut für Tierhygiene der Universität München, das 1966 vom Battelle-Institut in Richland (USA) vier Miniaturschweine der Hanford-Rasse zur Aufzucht gestellt bekam. Zahlreiche Versuche auf verschiedenen Gebieten bestätigten ihre Brauchbarkeit für vergleichende Studien am Menschen.

Ziel der Versuchsreihe war es, die Verwertung von Glucose bei verschieden hoher Belastung und bei Infundierung in verschiedene Gefäßprovinzen, möglichst unter physiologischen Bedingungen, zu bestimmen. Ähnliche Versuche wurden bereits am Menschen durchgeführt (15). Es ist jedoch auf Grund der unzumutbaren Belastung nicht möglich, ein und dieselbe Person für längere Versuchsreihen heranzuziehen. Um vergleichbare Resultate bei verschiedenen hohen Belastungen zu erhalten, wäre aber gerade die Durchführung einer längeren Versuchsfolge an derselben Person erwünschenswert. Auch sind beim Versuch am Menschen nicht immer dieselben Voraussetzungen gegeben, da Testpersonen nicht ständig zur Beobachtung und Kontrolle verfügbar sind. Undenkbar wäre es, Menschen unphysiologisch hohen, even-

tuell Gesundheitsschäden nach sich ziehenden Belastungen auszusetzen. Ein weiterer Nachteil beim Menschen ist die Unzugänglichkeit verschiedener Kreislaufgebiete für Infusionen oder Blutentnahmen.

All diese Hindernisse können durch Verwendung von Versuchstieren beseitigt werden. Dem Miniaturschwein kommt hierbei auf Grund der schon erwähnten guten Voraussetzungen eine hervorragende Bedeutung zu.

Um Infusionen und Blutentnahmen durchführen zu können, müssen dazu geeignete Gefäße vorhanden sein. Blutentnahmen aus Ohrvenen oder der vena anonyma sind beim wachen Miniaturschwein technisch sehr schwierig. Die Tiere sind meist sehr unruhig und durch die Belastung und die damit verbundene Stresssituation sind keine gleichbleibenden Ausgangs- bzw. Ruhebedingungen gegeben. Auch die Durchführung in Narkose bewirkt eine Beeinträchtigung des normalen physiologischen Verhaltens. Schon aus rein morphologischen Gründen sind beim Miniaturschwein Punktionen der Ohrvenen mit großen Schwierigkeiten verbunden, da einerseits die Ohren äußerst sensibel und andererseits die wenigen vorhandenen Venen sehr zart und dünnwandig sind. An Vorder- und Hinterläufen sind keine oberflächlichen Gefäße tastbar.

Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, war es notwendig, den Versuchen andere, im Körperinneren liegende Gefäßbereiche, zugänglich zu machen. Es lag nahe,

möglichst großlumige Venen dafür auszuwählen, da bei ihnen am wenigsten die Gefahr einer baldigen Obliteration bzw. Thrombosierung besteht. Die vena portae, die vena cava inferior und der rechte Vorhof erschien dazu am geeignetsten. Wir entwickelten Methoden, die es gestatten, in diesen Kreislaufabschnitten durch Implantationen von Gefäßkathetern wiederholte Blutentnahmen bzw. Infusionen am nicht narkotisierten Tier vorzunehmen.

Um das Vorhandensein von insulinstimulierenden Enterohormonen im Pfortader-Darmbereich abzuklären, sollten auch orale Belastungsproben durchgeführt werden. Dazu wurde eine transoesophagale Magenfistel angelegt.

1. 3. Kurzer Bericht über das Versuchsprogramm

Die Versuchsdauer betrug in der Regel 5-7 Stunden. In diesem Zeitraum wurde bei den Tieren ständig infundiert bzw. Katheterblut entnommen. Die Tiere waren meist recht lebhaft und keinesfalls solange ruhig zu halten. Aus diesem Grunde wurde für die Tiere eine Art Hängematte angefertigt, in der sie aufrecht hängend mit den Beinen zwar Bodenberührung hatten, in ihrer Bewegungsfreiheit jedoch weitgehend eingeschränkt waren (Abb.1).

Zu den Versuchen wurden Glukoselösungen unterschiedlicher Konzentration (5%, 10% und in einigen Fällen auch 2,5%) in verhältnismäßigen Mengen infundiert. Bei Versuchen mit hypotoner Lösung (2,5%) wurde die Infusionsdauer auf 3-4 Stunden reduziert, um eine zu starke Herz- und Kreislaufbelastung durch die damit verbundene erhöhte Flüssigkeitszufuhr zu vermeiden. Um eine gleichmäßige Glukosezufuhr pro Zeiteinheit sicherzustellen, erfolgten die Infusionen mit Hilfe einer Havard-Infusionspumpe (Havard Apparates Company, Inc. Dover/Massachusetts USA).

Die infundierten Glukosemengen lagen zwischen 0,5 und 2 g pro kg Körpergewicht und Stunde. Pro Versuch wurde in der Regel in einen der vier Verweilkatheter infundiert und aus einem anderen Blut ent-

nommen. Bei intragastraler oder intracardialer Infusion erfolgten die Blutentnahmen aus der vena cava inferior bzw. der vena portae. Bei intraportaler Infusion wurde Blut aus dem Cava- bzw. Herzkatheter entnommen. In einem Fall wurde gleichzeitig intracardial und intragastral infundiert und aus dem Cavakatheter Blut entnommen. In einem anderen Fall wurde intracardial infundiert, wobei die Blutentnahmen sowohl aus der vena portae als auch aus der vena cava inferior erfolgten.

Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckerspiegels wurde die erste halbe Stunde nach Infusionsbeginn zur Bestimmung der Anstiegssteilheit des Blutzuckerspiegels alle 5 Minuten Blut abgenommen. Im weiteren Versuchsablauf erfolgten Blutentnahmen in halbstündlichen Zeitabständen. Die letzte Blutentnahme wurde $1/2$ bzw. 1 Stunde nach Absetzen der Infusion vorgenommen.

Nach jeder Blutentnahme wurde der Katheter mit isotoner NaCl-Lösung gespült und anschließend mit einem Liquemin^R/aqua bidest. Gemisch (Mischungsverhältnis 2:8) aufgefüllt. Dadurch konnte in den meisten Fällen die Thrombenbildung im Katheter oder an seinem gefäßständigen Ende verhindert werden. In einigen wenigen Fällen gelang es trotz dieser Maßnahmen nicht, den Katheter den ganzen Versuch über durchgängig zu halten. Bei Blutentnahme aus

dem Pfortaderkatheter mußte der Versuch abgebrochen werden. War der Herz- oder Cavakatheter betroffen, so konnte, vorausgesetzt die Infusion erfolgte nicht in den Herzkatheter, auf den jeweilig offenen Katheter ausgewichen werden, da in beiden Kreislaufabschnitten infolge ihrer unmittelbaren Nachbarschaft ähnliche Konzentrationsverhältnisse zu erwarten sind.



Abb. 1: Versuchsaufbau

1. 4. Zur Haltung der Tiere

Die Miniaturschweineherde befindet sich auf dem Versuchsgelände des tierhygienischen Instituts der Universität München auf dem Oberwiesenfeld. Die Tiere sind gruppenweise in Freilandhütten, von denen jede aus zwei Buchten mit einer Fläche von je 3m^2 besteht, untergebracht. Von beiden Buchten führen Pendeltüren in betonierte Ausläufe, wo die Tiere Futter aus Trögen und Wasser aus Selbsttränken nehmen.

Da zu Beginn der Versuchsreihe noch keine eigenen Unterbringungsmöglichkeiten für Schweine bestanden, mußten die ersten Versuche in Oberwiesenfeld durchgeführt werden. Prof. Dr. J. Kalich, der Leiter des Instituts, überließ uns dazu freundlicherweise zwei Einzelkoben. Sie befinden sich in überdachten Stallungen und haben eine Bodenfläche von je $2,75\text{m}^2$. Der Buchtenboden besteht aus gut isoliertem Beton, auf dem Holzbohlen befestigt sind. An einem Ende ist der aus einem Eisenrost bestehende Mistplatz angebracht; darüber befinden sich Selbsttränken zur Wasseraufnahme. Am anderen Buchtenende ist der Futtertrog eingelassen. Der Stall wird durch einen Schacht mechanisch entlüftet. Die Stalltemperatur beträgt je nach Jahreszeit $13 - 25^{\circ}\text{C}$.

Die Tiere waren, solange Versuche an ihnen durchgeführt werden konnten, dauernd in diesen Einzelkoben untergebracht. Das war bezüglich der Versuchsreihe mit Problemen verbunden, da die Tiere auf Grund der geringen Bewegungsfreiheit in den verhältnismäßig engen Koben rasch an Gewicht zunahmen. Gerade dies sollte jedoch vermieden werden, um möglichst viele vergleichbare Versuche an ein und demselben Schwein durchführen zu können, bevor es ein Höchstgewicht von ca. 75 kg erreicht hatte. Diese Höchstgrenze wurde gesetzt, um die Vergleichsmöglichkeiten zum Menschen zu erhalten. Durch Futterreduzierung nach Erreichen eines Mindestgewichts von etwa 50 kg, konnte die weitere Gewichtszunahme der Tiere einigermaßen unter Kontrolle gebracht werden. Das Durchschnittsgewicht aller Versuchstiere lag bei ca. 60 kg, was annähernd dem einer Normalperson entspricht.

Waren keine größenmäßig geeigneten Versuchstiere vorhanden, wurden aus dem vorhandenen Jungtierbestand eines oder zwei ausgewählt, die ihrer äußeren Erscheinung nach brauchbar erschienen. Diese Maßnahme war fast immer erforderlich, denn die Jungtiere wuchsen in der Herde nur langsam heran. Durch die Anwesenheit von größeren - für die Versuchsreihe meist zu großen Tiere - war eine rasche Gewichtszunahme auf Grund unregel-

mäßiger und unzureichender Nahrungsaufnahme nicht gewährleistet. Die ausgewählten Tiere wurden daher von der Herde getrennt und in die Einzelbuchten gebracht. Sie bekamen dort genügend Futter und erreichten so nach relativ kurzer Zeit das erwünschte Gewicht von ca. 60 kg. War das erforderliche Gewicht erreicht, wurden die Tiere in Narkose (30 - 35 mg Penthotal^R / kg Körpergewicht, intraperitoneal injiziert -- s. Kap. 2. 1.) zur Operation in unser Institut transportiert. Während der Fahrt dorthin wurde versucht eine Ohrvene zu punktieren, um gegebenenfalls, bei abnehmender Narkosetiefe, nachinjizieren zu können. Nach Beendigung der Eingriffe und einer darauffolgenden Angiographie zur Lageüberprüfung der implantierten Katheter, wurden die Tiere, noch unter Einfluß der Operationsnarkose stehend, sogleich wieder in ihre Stallungen zurückgebracht.

Das andauernde Pendeln zwischen beiden Instituten erschwerte die Arbeit und belastete die Tiere erheblich. Im Juli 1968 wurden im Tierstall der Poliklinik zwei Einzelkoben für Miniaturschweine errichtet. Sie sind ähnlich aufgebaut wie die im tierhygienischen Institut.

Auf Grund der gegebenen Räumlichkeiten konnten im Höchstfall immer nur zwei Versuchstiere gehalten werden. Es zeigte sich jedoch bald, daß dies nicht

ausreichte, um auf die Dauer ein reibungsloses Versuchsprogramm aufrechterhalten zu können. Teilweise vertrugen die Tiere die Umstellung vom Freigehege in die beheizten Ställe nicht und blieben in ihrer Entwicklung zurück, sodaß sie für die Versuche schon von vornherein untauglich waren. Die schweren operativen Eingriffe beeinträchtigten die natürliche Widerstandskraft der Tiere so sehr, daß viele von ihnen infolge Feuchtigkeit, Zugluft und geringer Bewegungsmöglichkeit in den engen Koben immer wieder mit lästigen Infektionen der Atemwege behaftet waren. Die Austrittsstellen der Katheter am Nacken der Tiere waren oft Ausgangspunkt für bakterielle Schmierinfektionen, die sich trotz massiver antibiotischer Therapie immer wieder entlang des Katheterverlaufs in der Subcutis ausbreiteten. Die Durchgängigkeit der Katheter selbst war, auch bei anfangs guter Lage im Gefäßlumen und trotz anschließender genauester Pflege, nur von begrenzter Dauer. Die Ursachen hierfür werden in Kapitel 2.6. genau abgehandelt.

Unter den erwähnten Umständen kam es oft vor, daß beide zur Verfügung stehenden Versuchstiere vorübergehend gleichzeitig ausfielen, sodaß die Versuchsreihe, je nach Schwere des Schadens, kürzer- oder längerdauernd unterbrochen werden mußte. Totalausfall beider Tiere, ohne Möglichkeit sie auf operativem Weg wieder für Versuche bereitzustellen, war mit großen zeitlichen Einbußen verbunden, da, wie schon erwähnt, die in der Herde lebenden Tiere meist zu leicht waren und erst

in Einzelhaltung auf das erforderliche Gewicht gebracht werden mußten, bevor sie operiert und damit zu Versuchen herangezogen werden konnten.

Um die Versuchsreihe ohne Gefahr längerdauernder Unterbrechungen durchführen zu können, mußte mindestens ein, sofort einsatzbereites Ersatztier bereitstehen. Dies wurde möglich, als im nahegelegenen pharmakologischen Institut ein Einzelkoben bereitgestellt wurde. Die hier untergebrachten Tiere wurden nach Erreichen des erwünschten Gewichts operiert. Im Bedarfsfall konnten sie nun sofort in das Versuchsprogramm eingebaut werden. Der Transport zwischen des Instituten erfolgte in einer eigens dazu angefertigten fahrbaren Kiste.

Die Überführung der Tiere von der Herde in die Einzelkoben wurde anfangs in Narkose durchgeführt. Da jedoch zur Verabreichung der Narkose mindestens drei Personen - einer für die Injektion, zwei zum Halten des Tieres - erforderlich sind, erwies sich das Verfahren als zu aufwendig. Später wurden die Tiere in wachem Zustand, in einem Sack verschnürt, transportiert. Nach anfänglicher Unruhe beruhigten sich die Tiere bald, sodaß sie ohne Schwierigkeiten ans Ziel gebracht werden konnten.

Verendete Tiere wurden zur Sektion dem Institut für Tierpathologie der Universität München überstellt.

1. 5. Zur Auswahl der Versuchstiere

Die Ferkel eines Wurfes weisen große Unterschiede bezüglich Haut- und Haarfarbe sowie Haardichte auf. Man beobachtet weiße, schwarz-weiß oder grau-weiß gefleckte und auch gänzlich schwarze Tiere. Die Behaarung ist entweder dicht und borstig oder spärlich. Die Auswahl der Versuchstiere erfolgte nach verschiedenen Gesichtspunkten. In erster Linie mußten die Tiere kräftig genug sein, um die nicht unerheblichen operativen Eingriffe und die darauffolgenden Versuchsbelastungen gut zu überstehen. Ihr Gewicht sollte mindestens 25 kg betragen. Spärliche Behaarung war aus Gründen besserer Operationsvorbereitung und hygienischer Wundversorgung erwünschenswert. Schwarze Tiere erwiesen sich dabei als am geeignetsten, da ihre Haut sehr zart und wenig behaart ist.

Soweit vorhanden wurden weibliche Tiere bevorzugt, da während des Versuchs Urin zu genauer Mengenbestimmung und Analyse in halbstündlichen Abständen mit Hilfe von Blasenkathetern abgenommen werden sollte. Bei männlichen Tieren ist eine Katheterisierung durch die stark geschlungene Harnröhre nicht möglich. Leider standen während der ganzen Versuchsreihe nur zwei geeignete weibliche Tiere zur Verfügung. Ansonsten handelte es sich ausschließlich um männliche kastrierte Mini-pigs. Eine zeitlich fixierte Urinentnahme war bei diesen Tieren nicht möglich. Es

mußte versucht werden, den Urin bei natürlichem Abgang in seiner Gesamtheit aufzufangen. Ermöglicht wurde dies durch den Umstand, daß die Tiere vor Ablassen des Urins sehr unruhig wurden.

2. Methodik

2. 1. Zur Narkose

Die Operationen wurden an insgesamt 15 Hanford-Miniaturschweinen (11 männlichen und 4 weiblichen Tieren) durchgeführt. Fast alle Tiere wurden mehrmals operiert. Sie waren zwischen 7 und 17 Monaten alt und ihr Gewicht lag zwischen 27 und 75,5 kg. Vor den Operationen wurden die Tiere 24 Stunden lang nüchtern gehalten. Zur Narkosepraemedikation wurden zunächst kombiniert Combelen^R (= Propionyl-Promazin) und l-Polamivet^R (= Methadon + atropinähnlich wirkende Komponente), zwei in der Veterinärmedizin gebräuchliche Sedativa, verwandt. Eine Dämpfung der parasymphatischen und sympathischen Reaktionen und ein beruhigender Effekt, wie man ihn beim Hausschwein beobachten kann, trat beim Miniaturschwein nicht auf. Da laut Westhues und Fritsch (22) Schweine Polamivet^R nicht vertragen und darauf sogar teilweise erregt werden, wurde bei späteren Narkosen darauf verzichtet und nur noch Combelen^R gegeben.

Intravenöse Injektionen am nicht narkotisierten Schwein sind, auf Grund der schon vorher erwähnten besonderen anatomischen Gegebenheiten, sehr schwierig und gelingen nur selten. Daher wurde

die intraperitoneale Injektion des Narkotikums bevorzugt. Krause und Siggel haben über diese Narkoseform eingehendere Untersuchungen angestellt (10). Die Technik ist von Westhues und Fritsch beschrieben (22).

Nach intramuskulärer Gabe von 4,0 mg Combelen^R (Abb.2) wurde ein kurzwirkendes Thiobarbiturat (Pentothal^R) in einer Dosierung von 30 bis 35 mg / kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Der Einstich wird in der Mitte zwischen Schambein und Nabel, etwa ein Fingerbreit neben der Medianlinie vorgenommen. Vor der Injektion muß man prüfen, ob nicht Darm oder Blase angestoßen wurde. Um dies weitgehend auszuschließen, hält man das Tier an den Hinterläufen hoch, damit sich die Eingeweide nach oben verlagern. (Abb.3) Ist das Toleranzstadium erreicht, kann man an einer Ohrvene eine Infusion anlegen und hat so die Möglichkeit während der Operation bei abnehmender Narkosetiefe intravenös nachzuinjizieren. Im Laufe unserer Untersuchungen erwies es sich jedoch als günstiger, nach Eintreten des Toleranzstadiums sofort mit der Implantation des Herzkatheters - sie ist mit dem geringsten Zeitaufwand verbunden - zu beginnen, in welchen dann bei Bedarf nachinjiziert werden kann. Für länger dauernde intravenöse Narkosen eignet sich Pentobarbital (Nembutal^R, Narcoren^R) besser als die kurzwirkenden Thiobarbiturate. Für die

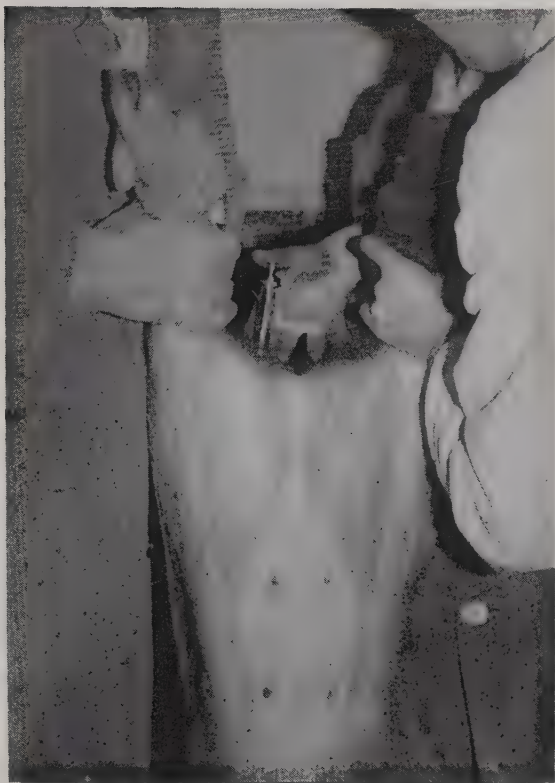


Abb. 2 : Intramuskulöse Injektion des
Sedativums.



Abb. 3 : Intraperitoneale Injektion des
Narkotikums.

intraperitoneale Narkose erwiesen sich jedoch letztere als geeigneter, da sie offenbar schneller resorbiert werden als Pentobarbital. Bei abnehmender Narkosetiefe wurde Nembutal^R bzw. Narkoren^R in Einzeldosen von 50 - 150 mg intravenös nachinjiziert.

Bei reinen Barbituratnarkosen ist die Gefahr der Atemlähmung besonders groß. Deshalb ist es wichtig die Narkosetiefe laufend zu kontrollieren. Eines unserer Versuchstiere kam postoperativ, vermutlich wegen einer Atemlähmung, ad exitum. Setzte bei unseren Versuchstieren die Atmung einige Sekunden aus, mußte sie durch manuelle Thoraxkompression solange aufrechterhalten werden, bis eine ausreichende Spontanatmung wiedereintrat.

Die Tiere bekamen im Laufe der Narkose insgesamt etwa 30 - 35 mg / kg Körpergewicht Thiobarbital und 35 mg / kg Körpergewicht Pentobarital. Der Nachschlaf war verhältnismäßig lang. Am Tag nach der Operation waren die Tiere meist noch sehr schläfrig, ließen sich aber aufwecken und zum Aufstehen bewegen. Am zweiten postoperativen Tag begannen die Tiere wieder Nahrung aufzunehmen und nach einer Woche schienen sie völlig wiederhergestellt zu sein. Um eine Unterkühlung der Tiere durch den langen Nachschlaf zu vermeiden, wurden sie nach der Operation mit Infrarotstrahlern erwärmt. Prä - und postnarkotische Excitationen traten sehr häufig auf.

In zwei Fällen wurde eine Inhalationsnarkose mit Halotan - Lachgas nach endotrachealer Intubation versucht. Diese Narkoseform ist wegen der besseren Steuerbarkeit und der Möglichkeit einer dauernden Atmungskontrolle sicherlich schonender als die Barbituratnarkose (21). Infolge besonderer anatomischer Verhältnisse im Nasen - Rachenraum des Schweines ist die Intubation ohne Muskelrelaxantien jedoch mit großen Schwierigkeiten verbunden. Da es bei der Halotannarkose trotz großer Narkosebreite leicht zu Überdosierungen kommen kann, ist die Verwendung eines Narkoseapparates empfehlenswert. Dadurch ist eine gleichmäßigere Steuerung der Narkose und bei auftretender Atemdepression eine bessere Sauerstoffversorgung gewährleistet. Auf Grund der angegebenen Schwierigkeiten und des erforderlichen Aufwandes war diese Art der Narkose für uns nicht durchführbar.

Auf die Dauer erwiesen sich die reinen Barbituratsnarkosen als recht mangelhaft. Thiopental ist ein Kurzsnarkotikum, das für länger dauernde Operationen wie z.B. intraabdominelle Eingriffe ungeeignet ist. Pentobarbital bewirkt zwar eine ausreichende Narkosetiefe, führt aber beim Miniaturschwein zu einer ausgeprägten Depression des Atemzentrums. Die für das Schwein unphysiologische Rückenlage während der Operation verstärkt diesen Effekt noch. Nachinjektionen bei länger dauernden Eingriffen zu Aufrechter-

haltung einer ausreichenden Narkosetiefe führte bei einigen Tieren offenbar zu einer irreversiblen Schädigung des Atemzentrums, sodaß zwei Tiere postoperativ an den Folgen einer Ateminsuffizienz zugrunde gingen. Die durch den langen Nachschlaf bedingte starke Unterkühlung des Organismus bewirkte bei den Tieren ausgeprägte Excitationen (Kältezittern). Dieser zusätzlichen Belastung wurde durch Anbringen von Infrarotstrahlern und Zudecken der schlafenden Tiere entgegengetreten. Bei länger dauernden Operationen traten häufig bereits während des Eingriffes Excitationen auf, was die Operationsbedingungen erheblich erschwerte. Um die Operationsdauer zu verkürzen, wurde später dazu übergegangen, die Eingriffe in zwei Sitzungen durchzuführen, was sich in jeder Beziehung als günstig erwies. Einerseits konnten durch die Teilung des Operationsprogrammes die Dauer des Eingriffes, die damit verbundenen hohen Belastungen für die Tiere und die in der Regenerationsphase auftretenden Komplikationen reduziert werden. Andererseits wurden durch diese Maßnahme die, mit Dauer der Operation zunehmenden, excitationsähnlichen Erscheinungen weitgehend ausgeschaltet, sodaß ein ungestörteres Operieren möglich war.

Ab Januar 1969 wurde zum Narkotisieren der Schweine ein Sedativum und ein Hypnotikum der Firma Janssen/

Belgien verwandt. Das Sedativum Stresnil^R ist ein Neuroleptikum aus der Reihe der Butyrophe- none mit der Firmenbezeichnung R 1929. Das Hyp- notikum Hypnodil^R ist ein Imidazolderivat mit der Seriennummer R 7315. Zu Beginn der Narkose wurden 20 - 25 mg / kg Körpergewicht R 7315 intra- peritoneal und unmittelbar darauf 5 - 6 mg / kg Körpergewicht R 1929 intramuskulär (wegen der potenzierenden Wirkung des Sedativums) injiziert. War die intraperitoneale Injektion tatsächlich in die Bauchhöhle gelangt - und nicht, wie es anfangs einige Male geschah, ins subkutane Fettgewebe er- folgt - so schlief das Tier nach wenigen Minuten ein. Nach 10 - 15 Minuten war die Narkose bereits tief genug, um mit den Operationsvorbereitungen zu beginnen. Beim Fixieren des Tieres auf dem Ope- rationstisch kam es häufig zu einem vorübergehen- den Atemstillstand, der sich jedoch durch rhythmi- sche Kompression des Thorax leicht wieder beheben ließ. In der Regel nahm die Herzfrequenz von 120 / min auf etwa 60 - 80 / min ab. Diese Bradykar- die dauerte meist die ganze Operation über an. Ein Anstieg der Atemfrequenz war vor allem bei abneh- mender Narkosetiefe, teilweise aber auch im Ver- lauf der Operation selbst festzustellen. Die Narkosetiefe der ersten, intraperitoneal ver- abreichten Dosis reichte normalerweise 60 bis 70 Minuten lang aus, um auch einen intraperitonealen

Eingriff durchführen zu können. Begann das Tier durch Zuckungen der Extremitäten auf Schmerzreize zu reagieren, so wurde durch intravenöse Injektionen von Einzeldosen zwischen 90 und 180 mg R 7315 in einen der bereits gelegten Katheter die Narkose wieder vertieft. Mit Dauer der Operation nahmen die für eine ausreichende Analgesie und Anästhesie benötigten Mengen des Narkotikums ab.

Im Gegensatz zu den Pentobarbitalnarkosen traten hier kaum Nachwirkungen auf. Bereits am ersten postoperativen Tag machten die mit der Kombination von R 1929 und R 7315 anästhesierten Tiere einen munteren Eindruck. Sie standen oder liefen im Stall umher und zeigten in einigen Fällen sogar schon wieder Appetit.

Es wurden an 7 Hanford-Miniaturschweinen insgesamt 9 Operationen in Allgemeinnarkose mit R 1929 und R 7315 durchgeführt. Ein Tier starb unmittelbar nach der Operation. Die Todesursache konnte durch die Sektion nicht eindeutig geklärt werden. Wahrscheinlich ging das Tier an einer narkosebedingten Schädigung des Atemzentrums zugrunde. Ein anderes Tier kam zwei Tage nach der Operation ad exitum. Die Sektion ergab, daß der Tod infolge Linksherzversagen eingetreten war. Die restlichen 7 Operationen verliefen ohne Zwischenfälle.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß zur Allgemeinnarkose von Miniaturschweinen die Kombination des Hypnotikums R 7315 mit dem Sedativum R 1929 besser geeignet ist als die Anwendung von Pentobarbital. Auch mehre-

re Stunden dauernde Eingriffe können mit Hilfe dieser Narkoseform ohne Intubation durchgeführt werden. Sie ist für das Miniaturschwein schonend und gut verträglich, man benötigt allerdings mehr Narkotikum als angegeben. Störende Nebenerscheinungen oder Nachwirkungen treten nicht auf.

2. 2. Zur Operationsvorbereitung

Um Sterilität in möglichst hohem Maße zu wahren und um unter guten Bedingungen operieren zu können, waren vor Operationsbeginn verschiedene Maßnahmen zu treffen.

Zunächst mußten die über den Operationsgebieten liegenden Hautbereiche von Borsten befreit werden. Aus diesem Grund wurden bei der Auswahl der Versuchstiere - soweit möglich - solche mit spärlicher Behaarung bevorzugt. Diese Eigenschaft war, wie schon erwähnt, vornehmlich dunkelhäutigen Tieren zu eigen. Die Borsten wurden an den entsprechenden Stellen mit einer Schermaschine entfernt. Bei gutmütigen Tieren konnte dies vor Gabe des Narkotikums durchgeführt werden. Dadurch wurde die Narkose nicht unnötig belastet.

Nachdem die Tiere narkotisiert waren, wurden sie in Rückenlage auf den Operationstisch gelegt. Auf diesem waren, der Querwölbung des Rückens in etwa angepaßte, keilförmige Aufsätze beiderseits in Höhe des Hals- und Lendenbereiches angebracht. Damit konnte ein seitliches Abrollen der Tiere verhindert werden. An Vorder- und Hinterläufen wurden die Tiere mit Mullbinden am Tisch fixiert. Da der Cavakatheter von der rechten oder linken v. femoralis aus vorgeschoben wurde, mußte die entsprechende Extremität dabei in maximale Ab-

duktionsstellung gebracht werden, um an das Gefäß heranzukommen.

Unmittelbar vor Beginn der Operation wurden die entsprechenden Hautbereiche mit Alkohol (70%) gereinigt und anschließend mit Jodtinktur desinfiziert.

2. 3. Operatives Vorgehen

Zur Katheterimplantation beim Miniaturschwein wurde ein am Hund entwickeltes Verfahren modifiziert (12). In anfangs einer Sitzung wurden Katheter in den rechten Vorhof, die vena cava inferior, und in die Pfortader implantiert; außerdem wurde über eine Oesophagotomie ein Magenschlauch verlegt. Später wurde die mit größerem Zeitaufwand verbundene Implantation des Pfortaderkatheters in einer gesonderten Sitzung durchgeführt.

Die am Anfang der Versuchsreihe verwendeten Gefäßkatheter aus durchsichtigem Silikon-Kautschuk hatten einen Außendurchmesser von 2,6 mm und einen Innendurchmesser von 1 mm. Aufgrund der hohen Verschlussrate wurden später großlumigere Katheter herangezogen. Sie hatten einen Außendurchmesser von 3,5 mm und einen Innendurchmesser von 1,5 mm. Diese haben sich gut bewährt, da sie wesentlich leichter durchgängig zu halten waren als die vorher verwandten.

Zur Operation wurden Katheter von je 150 cm Länge mit einer Silikonlösung bestrichen (Silikon-Trennemulsion E1, Wacker-Chemie München) und bei 160° C 60 Minuten lang trocken erhitzt. Der Magenschlauch aus Gummi (Rüsch, Charrière 15) mußte mindestens

80 cm lang sein. Der in den Magen gelangende Teil sollte seitlich mehrere Öffnungen haben. Hierbei empfahl es sich, Schläuche mit möglichst großen Öffnungen zu verwenden, um eine Verlegung derselben durch Mageninhalt zu verhindern. Magenschläuche mit einer endständigen Metallolive haben sich nicht bewährt, da die Austrittsöffnungen zu klein sind und gehäuft irreversible Verschlüsse auftraten.

Vor der Operation wurde der Magenschlauch 20 Minuten lang in aqua bidest. ausgekocht. Die Katheter wurden mit selbst angefertigten konischen Verschlußstücken aus Teflon verschlossen.

2. 3. 1. Implantation des Herzkatheters

Nach Legung eines ca. 7 cm langen Hautschnittes am Vorderrand meist des rechten m. sternocleidomastoideus, etwas unterhalb und lateral des Kehlkopfes, wird die v. jugularis externa mittels stumpfer Präparation aufgesucht. Nach ihrer Freilegung wird das Gefäß mit zwei Seidenfäden angeschlungen. Gegen den Schädel zu wird die Vene unterbunden. Zwischen beiden Anschlingungen wird das Gefäß mit einer kleinen, spitzen Schere angeschnitten. Es ist dabei darauf zu achten, daß an der Implantationsstelle keine kleineren Gefäße in den Hauptstamm einmünden, da sonst durch Verletzung dieser Gefäße größere Blutungen hervorgerufen werden können. Da bei Zweitoperationen die Tiere meist markiert waren, waren in diesen Fällen auftretende Blutungen nur schwer zum Stillstand zu bringen. Mit Hilfe einer Gefäßspinzette, die in das Gefäßlumen geschoben und gespreizt wird, führt man nun den an der Spitze abgeschrägten Silikon-Kautschuk-Katheter in das Lumen ein. Je nach Größe des Tieres wird er 12 - 20 cm bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. An der Implantationsstelle wird der Katheter an das Gefäß fixiert.

Wurden in einer Sitzung mehrere Katheter verlegt, erwies es sich als günstig, mit der Implantation des Herzkatheters zu beginnen. Dieser Eingriff nimmt die wenigste Zeit in Anspruch und die intraperitoneale Narkose reichte dafür meist aus. Im weiteren Verlauf der Operation konnte nun bei Bedarf in diesen Katheter Narkotikum nachinjiziert werden.

2. 3. 2. Implantation des Magenschlauches

Vom gleichen Hautschnitt aus, über den die vena jugularis externa freigelegt und der Herzkatheter implantiert wurde, wird durch stumpfe Präparation auch die Trachea aufgesucht. Der dahinterliegende Oesophagus wird ebenfalls stumpf soweit freipräpariert, bis er mit zwei Gummilaschen angeschlungen und seitlich hinter der Trachea hervorgezogen werden kann. Die Wand des Oesophagus wird auf eine Länge von ca. 1 cm schichtweise, gemäß des Faserverlaufes eröffnet: Die äußere Muskelschicht in Längsrichtung, die innere quer und zuletzt die Schleimhaut. Der Magenschlauch (Außendurchmesser 5 mm) wird durch den Schnitt etwa 55 - 60 cm weit in den Magen geschoben. Die Oesophagusschleimhaut, die beiden Muskelschichten und die Serosa werden nun wieder schichtweise dicht um den Schlauch vernäht, sodaß eine Muskelmanschette entsteht. (Abb. 4).

Abschließend wird die Implantationsstelle mit Jod sorgfältig abgetupft (Gefahr der Verschleppung pathogener Keime aus dem Oesophagus in das Operationsgebiet), eventuell auftretende Blutungen gestillt und die Halswunde wieder verschlossen.

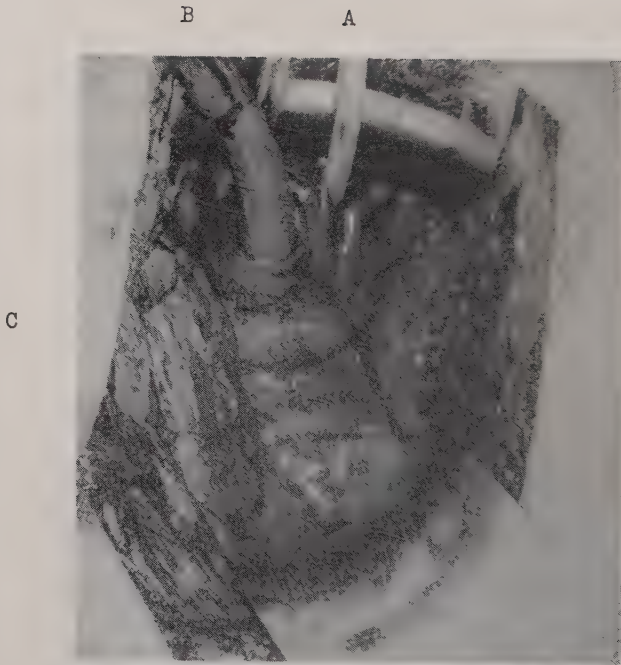


Abb. 4 : Implantation des Magenschlauches.

A = Gummilasche zum Anschlingen und Vorziehen
des Oesophagus.

B = Implantierter Magenschlauch mit Muskel-
manschette.

C = Vorhofkatheter

2. 3. 3. Implantation des Cavakatheters

Der Cavakatheter wurde zunächst zusammen mit dem Herzkatheter von der rechten vena jugularis externa aus implantiert. Er wurde etwas weiter als der Herzkatheter bis in die vena cava inferior vorgeschoben. Diese Art der Implantation hatte jedoch viele Nachteile. Einmal war es ziemlich schwierig, in die beim Schwein doch verhältnismäßig englumigen Jugularvenen zwei Katheter einzuführen. Außerdem zeigte es sich in einem Fall bei der anschließenden Angiographie, daß einer der Katheter sich im rechten Ventrikel aufgerollt hatte, anstatt in die vena cava inferior zu rutschen. Beim Versuch, ihn vorsichtig unter Sicht zurückzuziehen, wurde der an richtiger Stelle gelegene Herzkatheter mit herausgezogen. Ein neuer Versuch, beide Katheter unter Durchleuchtung zu implantieren, mißlang. Die vena jugularis war bereits so obliteriert, daß man die Katheter nicht mehr in das Gefäß schieben konnte, und somit beide Katheter verloren waren.

Um solche Zwischenfälle auszuschließen, wurde der Cavakatheter in der Folgezeit von der vena femoralis aus implantiert: In der rechten - im Wiederholungsfalle infolge von Vernarbungen in

der linken - Leistenbeuge wird ein etwa 5cm langer Hautschnitt gelegt. Nach Freilegung der vena femoralis wird auf gleiche Weise, wie bei der vena jugularis beschrieben, der Katheter implantiert. Je nach Größe des Tieres muß er etwa 25 - 30 cm weit vorgeschoben werden, um in die vena cava inferior zu gelangen. Farbige Markierungen, auf der Katheteroberfläche im Abstand von jeweils 5cm angebracht, ermöglichen die genaue Längenbestimmung des vorgeschobenen Katheterteiles. Die Katheterspitze sollte cranial der Einmündung der Lebervenen liegen.

2. 3. 4. Implantation des Pfortaderkatheters

Nach Legen eines ca. 10 cm langen Hautschnittes im rechten mittleren Abdomen, wird die Muskulatur mittels Wechselschnitt durchtrennt. Der Darm wird vor die Bauchhöhle verlagert und das Mesenterium im Iliocoecalbereich entfaltet, sodaß die darin verlaufenden Gefäße deutlich zu erkennen sind. Im Gegensatz zum Menschen, bei dem die Mesenterialvenen arkadenförmig angeordnet sind, verlaufen sie beim Miniaturschwein geradlinig, in parallelen Strängen vom Darm zur Mesenterialwurzel, wo sie jeweils in eine größere Vene einmünden (Abb. 5).

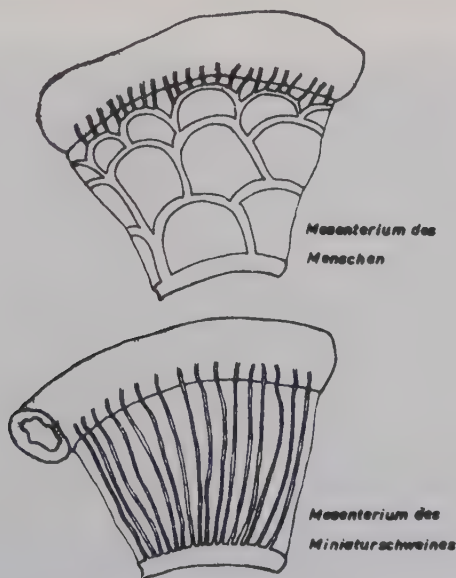


Abb. 5 : Anordnung der Mesenterialvenen bei Mensch und Miniaturschwein

Über einer dieser Venen wird das Mesenterium gespalten, die Vene vorsichtig von der unter ihr verlaufenden Arterie freipräpariert und mit zwei Seidenfäden angeschlungen. Gegen den Darm zu wird sie unterbunden. Die Implantation des Katheters erfolgt nun nach der bereits beschriebenen Methode (Abb. 6). Der Katheter muß hierbei 23 - 25 cm weit in das Gefäß vorgeschoben werden, um mit seiner Spitze im Hauptstamm der vena portae zu liegen. An der Implantationsstelle wird der Katheter an das Gefäß fixiert und das Mesenterium nach sorgfältiger Blutstillung mit fortlaufender Naht darüber vernäht. Der Darm wird in die Bauchhöhle zurückverlagert, das freie Katheterende locker zwischen die Darmschlingen gelegt und durch eine Stichinzision cranial und lateral der Laparatomiewunde aus dem Bauchraum herausgeführt. Anschließend wird das Abdomen schichtweise verschlossen.



Abb. 6 : Implantation des Pfortaderkatheters.

2. 3. 5. Weiterleitung der Katheter zum Nacken

Damit eine optimale Handhabung und Versorgung der Katheter gewährleistet ist, müssen diese nach Verlassen des Körpers jederzeit gut zu erreichen sein. Über den Implantationsstellen sind solche Voraussetzungen nicht gegeben. Als gemeinsame Austrittsstelle der vier Katheter bietet sich der Nacken an, da die Tiere diese Region mit den Hinterläufen oder durch Scheuern an den Kobenwänden kaum erreichen können. Die Weiterleitung der Katheter von den Implantationsgebieten dorthin erfolgt subcutan, nach folgender Methode:

Über eine Stichinzision am Nacken wird eine etwa 1,5 mm starke Knopfsonde in der Subcutis zum Operationsgebiet am seitlichen Rand des m.sternocleidomastoideus vorgeschoben. Von hier aus wurde die Implantation des Herzkatheters bzw. Magenschlauches vorgenommen (Kapp. 2. 3. 1. und 2. 3. 2.). Die Operationswunde war anschließend bis auf eine kleine Öffnung für den Austritt der Katheter geschlossen worden. Das freie Ende des Herzkatheters wird über das ebenfalls hier durchgeführte Sondenende gesteckt, fest daran verknüpft und dann zum Nacken gezogen. Circuläre Einkerbungen am Sondenende, in welche die Umschlingungen gelegt werden, sorgen für einen besseren Halt des Katheters an der Führungssonde während der Gewebspassage.

Der Magenschlauch wird über eine andere Inzision auf dieselbe Art verlegt. Als nachteilig erweist sich dabei sein größeres Volumen. Infolge des größeren Widerstandes löst sich der Katheter leicht vom Führungsdraht, sodaß seine Verlegung oft mehrmals neu angesetzt werden muß.

Pfortader- bzw. Cavakatheter können nicht auf einmal zu ihrem Austrittspunkt geleitet werden. Die Strecken sind zu lang und müssen unterteilt werden. Zunächst werden die Katheter nach der üblichen Methode zu seitlich am Thorax angebrachten Hautinzisionen geführt und anschließend in einem zweiten Durchgang von hier zum Nacken.

Alle Katheter haben ihre eigene Hautaustrittsstelle. Um ein Zurückrutschen derselben zu verhindern, werden sie hier an der Haut mit Umstechungsnähten fixiert. Selbst ein geringfügiges Oszillieren der Katheter ist möglichst auszuschließen, da dabei unvermeidlich Keime von außen unter die Haut transportiert würden. Abschließend werden die Hilfsinzisionen und die nur unvollständig verschlossenen Operationswunden vernäht.

2. 4. Angiographie der implantierten Katheter

Postoperativ ist die Gefäßlage der Katheter angiographisch abzuklären. Dies sollte vor deren Fixierung an der Nackenschwarte erfolgen, da zuweit vorgeschobene Katheter eventuell unter Sicht zurückgezogen und so noch in die richtige Position gebracht werden können. Vor allem bei der Implantation des Pfortaderkatheters ist aufgrund verschiedener Kriterien, die dessen ordnungsgemäße Lage im Gefäß bestimmen, eine solche Nachkontrolle obligat. Der Katheter soll zur Abnahme von echtem Mischblut aus dem Mesenterialbereich möglichst lebernah in der Pfortader postiert sein. Andererseits soll er für Infusionszwecke soweit peripher liegen, daß eine gleichmäßige Durchmischung der infundierten Lösung mit dem Pfortaderblut vor Abzweigung der beiden Leberäste sichergestellt ist.

Kurz nach Injektion (unter hohem Druck) von 20 ml Urografin^R (76%) kann der Verlauf des Katheters und seine Endlage im Gefäßlumen auf dem Röntgenbild sichtbar gemacht werden. Bei guter Katheterlage sind die beiden Pfortaderäste für den rechten und linken Leberlappen und deren weiteren Verästelungen zur Leberperipherie hin zu erkennen (Abb.7)

Beim Herz- und Cavakatheter kann aus der Strömungsrichtung des injizierten Kontrastmittels auf deren

Lage geschlossen werden. Liegt der Herzkatheter bestimmungsgemäß im rechten Vorhof, so sieht man deutlich, wie die Kontrastflüssigkeit konzentrisch durch die Trikuspidalklappe zur Kammer abfließt. Bei Injektion in den Cavakatheter ist nach anfänglichem Verlauf des Kontrastmittels im Gefäß dessen Verteilung im rechten Vorhof gut ersichtlich. Der Magenschlauch aus Gummi ist röntgendicht und bedarf zur Kontrolle nicht der Füllung mit Kontrastflüssigkeit.

Da die Katheter postoperativ mit Heparin-Kochsalzlösung gefüllt wurden, müssen sie vor und nach Injektion des Kontrastmittels gespült werden. Es treten sonst Ausfällungen auf, die die Katheter undurchgängig und damit funktionsuntüchtig machen.

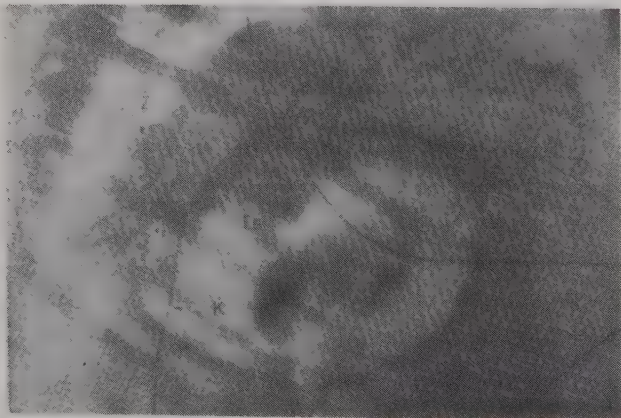


Abb. 7: Angiographie der Pfortader und ihrer Leber-
äste. T.d. Truncus dexter venae potae;
T.s. Truncus sinister venae potae;
K. Katheter Z. Zwerchfell.

2. 5. Nachbehandlung der Tiere

Die natürliche Widerstandskraft der Tiere wird durch die Eingriffe in hohem Maße beeinträchtigt. Als Folge davon stellen sich oft hartnäckige Infektionen der Atemwege ein. Eine zu starke Auskühlung der Tiere in der Erholungsphase kann durch Bestrahlen mit Infrarotlampen vermieden werden. Es ist streng darauf zu achten, daß die Koben, in welche die Tiere postoperativ zurückgebracht werden, in trockenem Zustand sind. Sie sind vorher mit Desinfektionsmittel gründlich zu reinigen. Die Stallungen sollten in den ersten Tagen nach der Operation gut durchlüftet sein, ohne daß die Tiere jedoch mit Zugluft in Berührung kommen.

Besonderer Pflege bedürfen die Operationswunden. In den ersten Tagen sind sie aufgrund des unvermeidlich hohen Keimgehalts der Koben mit Penicillinpuder zu behandeln und durch Verbände von der Umgebung abzusichern. Außerdem sind zur Infektionsprophylaxe 8 Tage lang hochdosiert Penicillin (1500000 IE) und Streptomycin (0,5g) i.m. bzw. Tetracyclin (0,25g) i.v. zu verabreichen.

Die Katheteraustrittsstellen am Nacken sind oft Ausgangspunkt bakterieller Schmierinfektionen, die sich entsprechend dem Katheterverlauf in der Subcutis ausbreiten. Vorbeugend sind auch diese Wundbereiche mit

antibiotischem Puder abzudecken. Zum Schutz werden über die Katheter Kompressen gelegt und mit ihren Rändern an der Haut verklebt. Als praktisch erwies es sich, zu diesem Zweck Stofflappen mit einem Reißverschluß in der Mitte, durch den die Katheter versorgt werden können, anzufertigen. Sie halten verhältnismäßig lange und sind einfacher zu handhaben als Kompressen, die fast jeden Tag erneuert werden müssen. Es ist allerdings darauf zu achten, zwar haltbare, aber dennoch gut luftdurchlässige Stoffe zu verwenden, da die Wunden oft stark nachnässen und bei nicht Eintrocknen des Wundsekrets eine erhöhte Infektionsgefahr gegeben ist. Ein Zurückrutschen der Katheter unter die Haut kann durch Zusammenbinden der vier Enden verhindert werden.

2. 6. Versorgung der Katheter

Die Möglichkeit, in die Katheter injizieren oder aus ihnen Blut entnehmen zu können, ist eine entscheidende Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Versuche. Auch an versuchsfreien Tagen müssen die Katheter regelmäßig auf ihre Durchgängigkeit überprüft werden. Die intravasalen Dauerkatheter sind darin besonders durch Thrombenbildung an ihrem im Gefäß liegenden Ende gefährdet. Der intragastrale Katheter kann durch Mageninhalt verlegt werden. Bei ihm genügt eine tägliche Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung. Es sollte allerdings nur in Magenrichtung gespült werden, da bei Aspiration leicht Speiseteile in den Katheter gelangen und ihn verstopfen können. Etwaig vorliegende Hindernisse in Form von Mageninhalt können unter hohem Druck ausgeschwemmt werden.

Bei den drei Gefäßkathetern muß die Durchgängigkeit in beiden Richtungen überprüft werden. Nach Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung und Aspirationsprobe werden sie in ihrer ganzen Länge mit reinem Heparin gefüllt. Man benötigt - je nach Größe des Tieres - insgesamt etwa 5 ml Liquemin^R, was 25000 IE Heparin entspricht.

Mit dieser Technik gelingt es, bei einzelnen Tieren alle Katheter über einen längeren Zeitraum in beiden Richtungen durchgängig zu halten. Während unse-

rer Versuchreihe betrug die längste Zeitspanne, in der bei allen Kathetern mühelos sowohl injiziert als auch Blut entnommen werden konnte, 21 Tage.

Ist keine Blutaspiration möglich, so kommen zwei Verschlußursachen in Frage:

Kann der Katheter durch vorsichtiges Ziehen am Katheterende wieder in beiden Richtungen durchgängig gemacht werden, bestand wahrscheinlich nur ein zu enger Kontakt der Katheterspitze mit den Gefäßendothel. Die bei der Aspiration entstehende Sogwirkung führte dann zum vollständigen Verschluß der gefäßständigen Katheteröffnung durch den anliegenden Gefäßteil. Die zweite Verschlußursache ist die Thrombenbildung am Gefäßende des Katheters. Trotz sorgfältiger Versorgung der Katheter ist dies nach längerer Verweildauer im Gefäß häufig der Fall. Infusionen in die entsprechenden Gefäßgebiete sind fast immer auch dann noch möglich, wenn kein Blut mehr aspiriert werden kann. Angiographische Kontrollen bzw. Obduktionen verendeter Tiere ergaben, daß es sich hierbei meist um die Bildung von Ventilthromben im Bereich der Katheterspitze bei sonst freiem Gefäßlumen handelt. Bei längerem Bestehen eines solchen Ventilthrombus besteht jedoch die Gefahr des allmählich fortschreitenden vollständigen Katheterverschlusses.

Aufgrund des häufigen Katheterverschlusses durch Thromben ist es ratsam, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch ständige Marcumarisierung herabzusetzen. Marcumar^R kann in Tablettenform oral verfüttert oder, was sicherer ist, in gelöster Form direkt durch den Magenschlauch verabreicht werden. Zur Thromboseprophylaxe ist eine tägliche Menge von 1 Tablette Marcumar^R (= 3mg 3- (1'-Phenyl-propyl)-4-hydroxyl-cumarin) meist ausreichend. Um bedrohliche Blutungen durch die Marcumarisierung auszuschließen, ist mindestens alle zwei Tage die Prothrombinzeit zu bestimmen. Der Quick-Wert sollte auf 20 - 30% des Normalwertes eingestellt werden. Ein zu starkes Absinken des Quick-Wertes macht eine kurzzeitige Unterbrechung der Cumarinisierung erforderlich. Während der Marcumartherapie genügt es, die Katheter statt mit Heparinlösung mit Natriumcitratlösung aufzufüllen.

3. Ergebnisse

Durch Implantationen von Verweilkathetern gelangen wiederholte schmerzlose Blutentnahmen aus und Infusionen in verschiedene Gefäßprovinzen bzw. den Gastrointestinaltrakt bei wachen, sonst unbeeinflussten und in ihrer Physis nicht beeinträchtigten Miniaturschweinen. Nach Ausschaltung anfänglich aufgetretener operationstechnischer Schwierigkeiten und durch mehrzeitige Abwicklung des Operationsprogrammes konnten die Eingriffe fast ausnahmslos ohne Zwischenfälle zu Ende geführt werden.

Bei Verlust eines Katheters durch Thrombenverlegung oder aus anderen Gründen konnte dieser ein zweites Mal implantiert werden. Voraussetzung war natürlich eine noch gute körperliche Verfassung des Tieres. War der Herz- oder Cavakatheter betroffen, wurde dazu jeweils die vena jugularis externa bzw. vena femoralis der Gegenseite benutzt. Das ursprünglich verwandte, meist rechtsseitig gelegene Gefäß konnte durch Obliterationen und Vernarbungen an der Implantationsstelle normalerweise nicht mehr herangezogen werden. Außerdem hätte bei Zweitimplantation auf derselben Seite immer die Gefahr der Eröffnung des meist infizierten subcutanen Verlaufkanals des ersten Katheters und damit einer Keimverschleppung bestanden. Bei

drei Tieren wurde ein zweites Mal ein Pfortaderkatheter implantiert. Meist bestanden ausgedehnte Verwachsungen, die gelöst werden mußten, um an die Mesenterialgefäße heranzukommen. Alle Versuche, die Katheter an der alten Stelle zu implantieren, scheiterten. Es mußten hierfür immer neue Venen eröffnet werden.

Komplikationen ergaben sich bei der transoesophagealen Magenfistelung. Der Magenschlauch heilte zwar in allen Fällen reaktionslos in den Oesophagus ein und es kam bei keinem Tier zu Druckulcera entlang seines Verlaufs in Oesophagus und Magen. Es stellten sich bei den Tieren jedoch gehäuft Störungen der Nahrungsaufnahme ein und bei vielen von ihnen entwickelten sich innerhalb weniger Wochen disseminierte, eitrige Bronchopneumonien, die offenbar von der infizierten Oesophagotomiewunde ihren Ausgang nahmen.

Die längsten erfolgreichen Implantationszeiten betrugen beim Pfortaderkatheter 43 Tage, beim Cavakatheter 84 Tage, beim Herzkatheter 48 Tage und beim Magenschlauch in einem Ausnahmefall 63 Tage.

An 15 Tieren wurden insgesamt 28 Operationen durchgeführt. Von den ersten vier Tieren starben drei noch bevor sie zu Versuchen herangezogen werden konnten. Verschiedene Gründe waren für diese anfänglich hohe Ausfallquote verantwortlich:

Einmal war die Operationsmethodik noch ungenügend, sodaß bei Schwein I die Implantation eines Pfortaderkatheters fast 5 Stunden beanspruchte, was die

natürlichen Widerstandskräfte des Tieres in starkem Maße beeinträchtigte. Erst 1 $\frac{1}{4}$ Stunden nach Einleitung der Narkose konnte mit der Laparatomie begonnen werden. Als Narkoticum wurde das kurzwirkende Thiobarbiturat Pentothal ^R verwendet. Es wurde in eine Ohrvene injiziert. Die Durchführung der Injektion war aus den bekannten Gründen äußerst schwierig. Ansonsten waren keine oberflächlichen Venen zu finden. Hinzu kam, daß mit der Kombination von Combelen ^R und 1-Polamivet ^R keine genügende Sedierung erreicht werden konnte, sodaß das Tier während der Injektion sehr unruhig war. Insgesamt wurden 2,0 ml Combelen ^R und 18,5 ml 1-Polamivet ^R verbraucht. Bei einem Körpergewicht von 27 kg entsprach das in etwa der angegebenen Normaldosis. Die Narkose selbst war sehr oberflächlich, was sich durch excitationsähnliche Erscheinungen während der Operation störend auswirkte. Da Thiobarbiturate ein sehr kurzzeitiges Wirkungsspektrum haben, mußte etwa alle halbe Stunde in abnehmender Dosierung (3,0 - 0,5 ml) nachinjiziert werden. Es wurden insgesamt 8 ml $\pm$ 0,8 g Pentothal ^R benötigt. Das entspricht einer Menge von 7,4 mg / kg / Std. Das Tier erholte sich relativ gut und der Katheter war acht Tage lang in beiden Richtungen durchgängig. Während einer Thiogenalnarkose zur Angiographie starb das Tier. Wahrscheinlich wurde das Narkoticum zu schnell und ohne genügende Pausen in den Katheter injiziert. Der Obduk-

tionsbefund ergab ein akutes Rechtsherzversagen mit Dilatation und beginnendem Lungenödem.

Schwein II wurde noch nach derselben Methode narkotisiert, allerdings wurde nach $\frac{2}{3}$ der Operationszeit Pentothal^R durch Nembutal^R (Pentobarbital) ersetzt. Dieses Präparat bzw. Narcoren^R wurde bei den folgenden Eingriffen mit vergleichsweise besserem Erfolg angewandt. Die Wirkungsdauer der Pentobarbitale ist wesentlich länger als die der Thiobarbiturate. Sie werden schneller in der Leber abgebaut und damit ist die Gefahr der Überdosierung geringer. Es konnten mit diesen Präparaten tiefere Narkosen erreicht werden, sodaß intraoperative Excitationen kaum mehr auftraten. Allerdings stellten sich bei dieser Narkoseform häufig ausgeprägte Atemdepressionen ein. Schwein II konnte zweimal zu Versuchen eingesetzt werden. Es wurde noch zweimal operiert und starb nach vier Monaten wahrscheinlich an einer Sepsis.

Bei Schwein III wurde die einleitende Narkose erstmals intraperitoneal verabreicht. Als Sedativum wurde nur noch Combelen^R gegeben, da Schweine Polamivet^R nicht vertragen und bei geringer Überdosierung der sedative Effekt aufgehoben wird und Erregungserscheinungen in den Vordergrund treten (22). Die intraperitoneale Injektion (Narcoren^R, 600 mg) erfolgte etwa eine Stunde nach intramuskul-

lärer Gabe des Sedativums (4,0 ml). Bei allen späteren Eingriffen wurde das Sedativum, um eine potenzierende Wirkung auf das Narkotikum zu erzielen, gleichzeitig mit diesem injiziert. Erst zwei Stunden nach Injektion des Narkotikums konnte mit der Operation begonnen werden. Es zeigte sich, daß Pentobarbitale zur intraperitonealen Narkose nicht besonders geeignet sind. Sie werden anscheinend zu langsam reorbiert. Wesentlich günstigere Ergebnisse konnten später mit den besser löslichen Thiobarbituraten erzielt werden. Die Implantation eines Pfortader- und Cavakatheters dauerte mit über vier Stunden immer noch recht lange. Alle halbe bis eine Stunde mußte Narcoren^R in etwa gleichen Mengen (60 - 75 mg) nachinjiziert werden. Zunächst wurde das Narkotikum in eine Ohrvene, nach Implantation des ersten Katheters (Cavakatheter) in diesen injiziert. Insgesamt kam man mit 7,0 mg / kg / Std. aus. Die Angiographie wurde im Anschluß an die Operation vorgenommen. Während der Operation und Angiographie war die Spontanatmung sehr schlecht. Fast dauernd waren Atemhilfen durch rhythmische Thoraxkompressionen notwendig.

Während der Cavakatheter bis zum Tod des Tieres, etwa zwei Monate lang, offen blieb, war der Pfortaderkatheter nur knapp einen Monat durchgängig.

In einer Zweitoperation wurde dem Tier ein Herzkatheter und mittels Relaparatomie ein neuer Pfortaderka-

theter implantiert. Die einleitende Narkose erfolgte nach gewohnter Art mit Combelen^R und Nembutal^R. Dann wurde das Tier intubiert und die weitere Narkose mit O₂ (0,2 l / min) und Fluothane^R (3,5 - 4,0 l / min) durchgeführt. Nach Lösung ausgedehnter Verwachsungen wurde versucht, den Pfortaderkatheter an derselben Stelle wie bei der Erstimplantation in die Mesenterialvene zu schieben. Der Versuch mißlang. Etwas proximal wurde erneut versucht, den Katheter zu implantieren. Dabei riß der Hauptstamm der Pfortader, bis zu dem man vorgedrungen war, ein. Es kam zu massiven Blutungen, die kaum zu stillen waren, da es aus jeder Stichwunde blutete und kein Material zum Übernähen zur Verfügung stand. Es wurde schließlich vorübergehend ein Tupfer auf die Ruptur genäht, der die Blutung endlich zum Stehen brachte. Ein Katheter wurde direkt in die Pfortader eingenäht, ein anderer etwas distal davon mit etwa 4 cm in eine Mesenterialvene implantiert. Anschließend wurde das Abdomen so rasch wie möglich verschlossen.

Insgesamt wurden 1000 ml Laevulose (5 %) und etwa 200 ml Macrodex^R infundiert, dazu nach Ende der Operation 30 ml Natriumlactatlösung (5,6 %). Die Atmung blieb während der ganzen Operation gleichmäßig ruhig. Während der starken Blutung wurde nur noch 1,5 - 2,5 % Fluothane^R gegeben. Nach Extubation atmete das Tier zwar spontan weiter, aber mit vertieften Atemzügen (Azidose). Am nächsten Tag starb das Tier. Todesursache: Blutverlust, Auskühlung, Atemlähmung, Ileus.

Bei Schwein IV wurde erstmals in einer Sitzung Pfortader-, Cava- und Herzkatheter implantiert. Die Operationszeit war mit $3\frac{1}{2}$ Stunden für alle drei Katheter bereits wesentlich kürzer als bei den vorhergehenden Eingriffen. Es wurden insgesamt 8,6 mg / kg / Std Narcoren^R benötigt. Bei der anschließenden Angiographie wurden noch zweimal je 60 mg injiziert.

Die Angiographie ergab, daß der Pfortaderkatheter zwar in der Mesenterialvene lag, sich mit seiner Spitze aber in die Gefäßwand bohrte. Er wurde unter Sicht etwas zurückgezogen. Der Cavakatheter lag mit seiner Spitze in Höhe der Leber in der vena cava inferior. Er wurde ebenfalls ein Stückchen zurückgezogen.

Am nächsten Tag wurde das Tier tot aufgefunden. Bei der Sektion fanden sich ungefähr 400 ml Blut in der Bauchhöhle. Wahrscheinlich verblutete das Tier aus der Implantationsstelle des Pfortaderkatheters, die durch das Zurückziehen des Katheters undicht geworden war.

Der Cavakatheter wurde bisher über die vena jugularis externa durch den rechten Vorhof in die untere Hohlvene vorgeschoben. Im Verlauf des weiteren Operationsprogrammes erwies es sich als ungünstig, Herz- und Cavakatheter über dasselbe Gefäß zu implantieren. Es war sehr schwierig, beide Katheter in das verhältnismäßig enge Gefäßlumen einzuführen. Bei Schwein V zeigte die Angiographie, daß sich einer der Katheter im rechten Ventrikel aufgerollt hatte, anstatt in die vena cava inferior zu rutschen. Er wurde vorsichtig unter Sicht zurückgezogen, wobei der andere Katheter mit herauskam. Ein neuer Ver-

such, beide Katheter unter Röntgenkontrolle zu implantieren, mißlang. Das Gefäß war bereits so stark oblitert, daß man die Katheter nicht mehr einführen konnte. Bei zukünftigen Eingriffen wurde der Cava-katheter über die vena femoralis implantiert.

Bei allen weiteren Operationen traten Zwischenfälle der geschilderten Art nicht mehr auf. Vor allem nach Zweitoperationen begannen manche Tiere zu kränkeln und mußten deshalb aus dem Versuch genommen werden. Sie wurden entweder eingeschläfert oder bei Aussicht auf Wiedergenesung in Hüttenhaltung gegeben. Einige Jungtiere, die nach Erreichen des erforderlichen Mindestgewichts in das Versuchsprogramm aufgenommen werden sollten, blieben in ihrer Entwicklung zurück und waren von vornherein für Versuchszwecke ungeeignet.

Die einzelnen Tiere standen bis zu sechs Monate lang im Versuch. Länger waren die Katheter trotz sorgfältiger Pflege und, wenn nötig, Neuverlegung nicht durchgängig zu halten. Die zahlreichen Eingriffe und die Vielzahl von infektiösen Streuherden, die nicht selten entlang der subcutanen Katheterverlaufstrecken auftraten, beeinträchtigten das Allgemeinbefinden der Tiere in starkem Maße, sodaß viele von ihnen eingeschläfert werden mußten.

Gute Erfolge brachte die Marcumartherapie. Durch die allgemeine Herabsetzung der Gerinnungsbereitschaft des

Blutes waren die Katheter durchschnittlich länger offen zu halten als durch alleinige Auffüllung derselben mit Heparin. Da offensichtlich Heparinreste im Katheter bei deren Spülung in den zirkulierenden Blutstrom gelangten und dadurch die Prothrombinzeit beeinflusst wurde, waren die Katheter bei Cumarinisierung der Tiere stattdessen mit Natriumcitratlösung (3,8 %) zu füllen. Ausgedehntere innere Blutungen traten dabei nicht auf.

Zwei Tiere verendeten vorzeitig infolge einer zu hohen Anfangsdosierung von Thiobarbituraten. Die Steuerbarkeit der kombinierten Barbituratnarkose erwies sich als sehr schwierig. Vor allem bei Anwendung dieser Narkoseform kam es intraoperativ oft zu schwer beherrschbaren Atemdepressionen. Die Erholungsphase nach den Eingriffen, bis die Tiere zu Versuchszwecken herangezogen werden konnten, dauerte mit etwa einer Woche sehr lange. Zwei Tiere starben postoperativ im Schock, eines ging vermutlich an einer narkosebedingten Schädigung des Atemzentrums zugrunde.

Als wesentlich brauchbarer erwiesen sich die später durchgeführten Narkosen mit einer Kombination aus dem Sedativum Stresnil^R und dem Hypnoticum Hypnodil^R. Atemdepressionen traten nur sehr selten auf und waren dann wesentlich weniger ausgeprägt als es bei den Barbituratnarkosen der Fall war. Die regelmäßig

bei Anwendung dieser Präparate zu beobachtende Abnahme der Herzfrequenz (meist in Verbindung mit einem Ansteigen der Atemfrequenz) hatte keine nachteilige Auswirkung auf den Operationsablauf. Bei ordnungsgemäßer intraperitonealer Injektion des Narkotikums legten sich die Tiere nach etwa fünf Minuten hin und nach etwa zehn Minuten war eine ausreichende Narkosetiefe erreicht, um mit den Operationsvorbereitungen beginnen zu können. Bei den Barbituratnarkosen trat die Wirkung der einleitenden Injektion - wahrscheinlich infolge schlechterer Resorption - wesentlich später ein. Außerdem war mit der intraperitoneal verabreichten Dosis eine ausgeprägtere und beständigere Narkose zu erreichen als es bei der Barbituratkombination der Fall war. Sogar intraabdominelle Eingriffe konnten dabei ohne Nachinjektion vorgenommen werden. Die Erholungsphase ließ sich durch diese Art der Narkose wesentlich verkürzen. Bereits am ersten Tag nach der Operation waren die Tiere wieder auf den Beinen und nahmen in einigen Fällen sogar schon wieder Nahrung zu sich. Von neun Operationen in Allgemeinnarkose mit Stresnil^R und Hypnodil^R verliefen sieben erfolgreich. Ein Tier kam unmittelbar nach der Operation infolge zentraler Ateminsuffizienz ad exitum, ein anderes starb am zweiten postoperativen Tag an Linksherzversagen. Bei ersterem wurde mit 11,6 mg / kg / Std. wahrscheinlich zu viel Narkotikum gegeben. Insgesamt kam man durchschnittlich mit 8 - 9 mg / kg / Std. aus.

Die Hauptvorteile dieser Narkoseform gegenüber der Barbituratnarkose liegen demnach in ihrer besseren Dosier- und Steuerbarkeit auch über einen längeren Zeitraum, ihrer geringeren Beeinträchtigung lebenserhaltender Zentren und in ihren geringeren Nachwirkungen während der Regenerationsphase.

Sehr sorgfältig waren die Operationswunden zu versorgen, da bei den Tieren in den ersten postoperativen Tagen eine erhöhte Infektionsbereitschaft bestand. Obduktionen ergaben, daß sich, von den Nackeninzisionen ausgehend, sehr häufig bakterielle Schmierinfektionen entlang des Katheterverlaufs in der Subcutis ausbreiteten. Das meist infizierte Material reichte oft bis an das Implantationsgebiet heran, war jedoch in der Regel gegen das Gefäßlumen abgekapselt, sodaß keine unmittelbare Infektionsgefahr bestand.

In einem Fall (Schwein V) sah man bei der Sektion, daß der Pfortaderkatheter an einer Stelle mit dem Dünndarm fest verwachsen war. Der narbige Kanal wurde eröffnet und man sah eine offene, etwa 0,5 cm lange Verbindung zum Darmlumen, wahrscheinlich als Folge einer Nekrose durch die Entzündungen entlang des Katheters. Das putride Material, das den Katheter subcutan umgab, war, wie in fast allen Fällen, so abgekapselt, daß eigentlich keine dauernde Berührung mit dem strömenden Blut stattfinden konnte.

Die multiplen subcutanen Abszesse fistelten oft mit

dem Katheter durch die Haut nach aussen durch, sodaß die Tiere an den betreffenden Katheter herankommen und ihn aus seinem Implantationsgebiet ziehen konnten. Solche Fistelgänge waren daher immer mit Verbänden abzudecken.

Mit zunehmender Verweildauer erhöhte sich die Gefahr der Thrombenbildung an der Katheterspitze. Beim Spülen der Katheter konnten sich dann Teilchen lösen und in den offenen Blutstrom gelangen. Bei einem Tier (Schwein VII) stellten sich dabei sehr merkwürdige Zustände in Form von plötzlichem Bewußtseinsverlust, Röcheln und Dyspnoe ein. Dies waren wahrscheinlich jedesmal Reaktionen auf Lungenembolien, die mit dem Katheterspülen ausgelöst wurden. Bei der Sektion fand sich eine schwere disseminierte, eitrige Pneumonie.

Durch hygienische Wundbehandlung wurde versucht die Infektionsgefahr einzuschränken. Vor allem in der ersten Zeit nach den Operationen war ein täglicher Verbandwechsel und die Abdeckung der Katheteraustrittsstellen bzw. Operationswunden mit antibiotischem Pulver obligat. Zusätzlich wurde etwa acht Tage lang hochdosiert Penicillin (Megacillin forte ^R) und/oder ein Penicillin - Streptomycin - Kombinat (Supracillin ^R) oder auch Tetracyclin (Reverin ^R) gegeben. Es ist dabei zu beachten, niemals Penicillin in Verbindung mit Tetracyclin zu verabreichen. Penicillin ist ein Bakterizid und behindert daher die bakteriostatische Wirkung des Tetracyclin und umgekehrt.

Vor allem nach Penicillingaben kam es bei einzelnen Tieren zu massiven Durchfällen. Durch Gabe von Mexa-

form S^R (3 mal täglich ein Dragee) konnte dies meist nach zwei Tagen behoben werden. In einem Fall wurde beim Verbandwechsel am Nacken versehentlich ein Katheter herausgezogen, da er am Verband festklebte.

Bei zwei weiblichen Tieren (Schwein X, XII) wurde versucht, einen Blasenkathe-ter zu legen. Die Versuche scheiterten, da die Tiere sehr unruhig waren. Bei Schwein X entwickelte sich am nächsten Tag ein mannsfaustgroßes Hämatom an der unteren Zirkumferenz des Sphinkter ani. Stuhlgang und Miktio-n waren stark behindert. Vier Tage später starb das Tier durch Verbluten in die Weichteile zwischen Rectum und Vagina. Die Obduktion ergab keinen auffälligen Befund an Harnblase, Urethra, Rectum und Vagina. Es zeigten sich jedoch massive Blutansammlungen im umliegenden Gewebe. Mikrotraumen, die mit dem Spekulum gesetzt wurden, führten offenbar zum Verblutungstod des marcumarisierten Tieres. Bei Schwein XII imponierte zwei Tage nach dem Katheterisierungsversuch eine große Schwellung in der rechten Leistenbeuge. Ein Hb - Wert von 32 % deutete auf ein Hämatom hin, zumal auch der Quick-Wert mit 16 % sehr niedrig lag. Das Tier wurde mit Makrodex - Infusionen, Konaktion (zwei Ampullen $\hat{=}$ 20 mg Vitamin K₁), Strophan-tin und Paraxin behandelt. Da es keine Nahrung aufnahm, wurde es mit Sondennahrung durch den Magenschlauch ernährt. 14 Tage später verendete das Tier. Bei der Obduktion zeigte sich in der rechten Leistenbeuge ein gut

faustgroßes, in Organisation befindliches, zum Teil noch flüssiges Hämatom. Außerdem waren eine diffuse, eitrige, hämorrhagische Pneumonie und ein Pericarderguß vorhanden. Im Lungenabstrich konnten nach Anreicherung Keime der Coligruppe festgestellt werden.

4. Zusammenfassung

Unsere Versuchsreihe zeigte, daß es mit Hilfe von intravasalen Dauerkathetern möglich ist, ein Infusionsprogramm über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Die Katheterimplantationen bereiten in technischer Hinsicht kaum Schwierigkeiten. Zur Durchführung der Eingriffe hat sich eine Anästhesie der Tiere mit dem Sedativum Stresnil^R und dem Hypnoticum Hypnodil^R gut bewährt. Diese Narkoseform ist für die Tiere schonender und mit weniger Komplikationsgefahren verbunden als kombinierte Barbituratnarkosen. Intubationsnarkosen mit Halothan-Lachgas waren aufgrund des erforderlichen Aufwandes für uns nicht durchführbar.

Eine sachgemäße postoperative Behandlung ist für die Verweildauer der Katheter von entscheidender Bedeutung. Der infolge der Eingriffe bedingten Resistenzschwäche der Tiere ist durch Schaffung hygienischer Verhältnisse bzw. antibiotischer Abdeckung in der postoperativen Phase entgegenzutreten. Gut durchlüftete, zugfreie und saubere Unterbringungsmöglichkeiten sind eine wichtige Voraussetzung. Die antibiotische Therapie muß mindestens eine Woche lang konsequent durchgeführt werden, da sich gerade in diesem Zeitraum bei den Tieren sehr häufig interkurrierende Infektionen der Atemwege einstellen. Zur Thromboseprophylaxe ist eine ständige Marcumarisierung der Tiere

erforderlich. Die Prothrombinzeit soll auf 20 - 30 % des Normalwertes eingestellt werden. Die Katheter sind täglich zu spülen und mit Natriumcitratlösung aufzufüllen.

Durch Einschränkung der Futterrationen muß versucht werden, das Gewicht der Tiere einigermaßen konstant zu halten. Das Versuchsgewicht der Tiere sollte innerhalb eines Grenzbereiches von 50 und 80 kg liegen. Nur dann sind vergleichbare und auf den Menschen übertragbare Versuchsergebnisse zu erwarten. Die Tiere nehmen infolge geringer Bewegungsfreiheit in den Einzelkoben schnell an Gewicht zu.

Als problematisch erwiesen sich bei unserer Versuchsreihe die Unterbringungsmöglichkeiten für die Tiere. Uns standen immer nur zwei Koben bzw. die entsprechende Anzahl von Tieren an Ort und Stelle zur Verfügung. Ein operiertes, sofort versuchsbereites Ersatztier stand anderenorts ständig in Reserve bereit. Es zeigte sich bald, daß die Verfügbarkeit von nur drei Versuchstieren kaum ausreicht, um ein reibungsloses Versuchsprogramm aufrecht zu erhalten. Die beiden unmittelbar im Versuch stehenden Tiere waren nur selten gleichzeitig einsatzbereit. Eines der Tiere fiel vorübergehend immer wieder durch passagere Infekte oder Katheterverschlüsse für Versuchszwecke aus. Da den Tieren im Anschluß an die Versuche eine Erholungsphase von etwa acht Tagen gewährt werden sollte, war durchschnittlich

nur ein Versuch pro Woche möglich. Die Ersatztiere konnten aus organisatorischen Gründen nicht ständig optimal überwacht und beobachtet werden, sodaß bei ihnen relativ häufig Zwischenfälle der genannten Art auftraten und sie damit zu Versuchen nicht mehr herangezogen werden konnten. Eine größere Anzahl von Versuchstieren ist unbedingt erforderlich, wenn ein Versuchsprogramm über einen längeren Zeitraum störungsfrei ablaufen soll.

Die Durchführung der Versuche selbst bereitete technisch gesehen keine Schwierigkeiten. Die Tiere gewöhnten sich immer erst nach einiger Zeit an ihre Zwangslage und wehrten sich sehr heftig gegen diesen Zustand. Bedingt durch diese Stresssituation lagen die Nüchternblutzuckerspiegel meist etwas höher als unter Normalbedingungen zu erwarten gewesen wäre. Es empfiehlt sich daher, mit dem Versuchsbeginn solange zu warten, bis sich das Tier einigermaßen mit dieser ungewohnten Situation abgefunden hat und in einer ruhigeren Verfassung ist. Dies ist sehr wichtig zur Schaffung gleichbleibender Ausgangsbedingungen.

Mit Hilfe der chronisch implantierten Verweilkatheter können in verschiedenen Kreislaufbereichen wiederholte Angiogramme vorgenommen werden. Dies ermöglicht beispielsweise die Durchführung fortlaufender Untersuchungen über die sich ändernde Gefäßversorgung der Leber, wie sie von Kaman (9) nach Ligatur einzelner Pfort-

aderäste bei der anschließenden Sektion beobachtet wurde. In den verschiedensten Kreislaufabschnitten sind damit Beobachtungen über den zeitlichen Ablauf von Anastomosenbildungen und Änderungen der Strömungsrichtung möglich.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BUSTAD, L.K.: Pigs in the Laboratory. Sci. Assos.
214, 94 (1966).
- 2) BUSTAD, L.K., HORSTMAN, V.G., and D.C. ENGLAND:
Development of Hanford miniature
swine. Swine in Biomedical Research
769 (1966).
- 3) DAHME, E.: Das Schwein, ein Versuchstier für
die experimentelle Arteriosklerose-
forschung. Z. ges. exp. Med. 145,
305 (1968).
- 4) ENGLAND, D.C.: Early history and objectives of
miniature swine development. Swine
in Biomedical Research 765 (1966).
- 5) GÖRLITZ, B.: Inaug.- Diss., München (vorauss. 1973)
- 6) GRESHAM, A., and A.N. HOWARD: The atherosclerotic
lesion in some mammals. Bull. Soc.
Roy. Zool. d' Anvers 34, 49-53 (1964).
- 7) HARING, F., GRUHN, R., SMIDT, D., and B. SCHEVEN:
Miniature swine development for
laboratory purposes. Swine in Bio-
medical Research 789 (1966).
- 8) JUMP, E.B., and M.E. WEAVER: The miniature pig in
dental research. Swine in Biomedical
Research 543 (1966).

- 9) KAMAN, J.: Ein Beitrag zur Frage der Funktions-
beziehung der Arteria hepatica und
Vena portae des Schweines. Z. ges.
exp. Med. 141, 235 (1966).
- 10) KRAUSE, D., und H.J. SIGGEL: Zur Frage der therapeutischen Breite bei der intraperitonealen Narkose. Dtsch. tierärztl. Wschr. 66, 317 (1959).
- 11) LUGINBÜHL, H.: Spontaneous atherosclerosis in swine. Swine in Biomedical Research 347 (1966).
- 12) LYDTIN, H.: Untersuchungen über Mechanismen der Osmo- und Volumenregulation. II. Untersuchungen über den Einfluß intravenös, intraportal und oral zugeführter hypotoner Kochsalzlösungen auf die Diurese des Hundes. Z. ges. exp. Med. 149, 193 (1969).
- 13) MAASKE, C.A., BOOTH, N.H., and T.W. NIELSEN: Experimental right heart failure in swine. Swine in Biomedical Research 377 (1966).
- 14) MAGEE, D.F., and S.S. HONG: Studies on pancreatic physiology in pigs. Swine in Biomedical Research 109 (1966).
- 15) MAIER, K.: Über das Verhalten von Glucose während langdauernder parenteraler Zufuhr bei stoffwechselgesunden Menschen. Inaug.-

- 16) McCLELLAN, R.O.: Use of swine in radionuclide toxicity studies. Swine in Biomedical Research 447 (1966).
- 17) MURPHREE, R.L.: Facilities and management of swine at the university of Tennessee-Atomic Energy Commission (UT-AEC) agricultural research laboratory. Swine in Biomedical Research 673 (1966).
- 18) MUSTARD, J.F., and H.C. ROWSELL: Swine atherosclerosis: The relationship of lipids and blood coagulation to its development. Ann. N. Y. Acad. Sci. 104, 539 (1963).
- 19) POND, W.G., BARNES, R.H., REID, I., KROOK, L., KWONG, E., and A. U. MOORE: Protein deficiency in baby pigs. Swine in Biomedical Research 213 (1966).
- 20) ROWSELL, H.C., MUSTARD, J.F., PACKHAM, M.A., and W.J. DODDS: The hemostatic mechanism and its role in cardiovascular disease of swine. Swine in Biomedical Research 365 (1966).
- 21) SAWYER, D.C., and W.V. LUMP: Halothane anaesthesia in miniature swine. J. Inter. Anaesth. Research 49, 616 (1970)
- 22) WESTHUES, M., und R. FRITSCH: Die Narkose der Tiere, Bd. II Allgemeinnarkose, Berlin-Hamburg: Parey 1961.

- 23) ZÖLLNER, N., und M. TACCONI: Über die Konzentration einiger Lipide in Serum und Organen des Miniaturschweines und ihre Abhängigkeit vom Alter des Tieres. Z. ges. exp. Med. 145, 326 (1968).

L e b e n s l a u f

Am 20. Dezember 1944 wurde ich als Sohn des stud. jur. Martin Pfeuffer und seiner Frau Ruth, geb. Steidle, in München geboren.

1950 kam ich in die Volksschule in München.

Nach dem Besuch des Ludwigsgymnasiums in München von 1954 - 1964 immatrikulierte ich mich zum Wintersemester 1964/65 an der Ludwig Maximilians-Universität München, wo ich am 29. Juli 1971 die ärztliche Prüfung mit dem Urteil "gut" ablegte.

